Aus der Universitätsklinik der Universität Köln
(Direktor: a. Prof. Dr. Bering)

Die Hinton'sche Reaktion in Blut und Liquor unter besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung bei Neurolues

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Alois Fischer

Fähnrich (im San.-Korps)
aus Meschede/Westf.

Tag der Promotion: 16. November 1939

Rudolph Pfau, Buchdruckerei und Verlagsanstalt, Berlin NW 7.

M 315

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Doz. Dr. K o c h
Korreferent: Prof. Dr. B e r i n g

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von den vielen Reaktionen für die Serodiagnostik der Syphilis ist bis heute die Wassermann-Reaktion für die Beurteilung des therapeutischen Effektes als die beste anzusehen, obgleich auch ihr genügend Mängel anhaften. Die Abhängigkeit von einem größeren Tiermaterial, das schwankende Verhalten der erforderlichen Reagenzien haben neue Wege suchen lassen, um mit einfacheren Mitteln und geringeren Kosten zu einer für den Nachweis der Syphilis brauchbaren Serumreaktion zu gelangen. Weiterhin war man bestrebt, den sich zwischen Extrakt und Luesserum abspielenden Prozeß nicht auf dem indirekten Wege der Komplementbildung, sondern direkt sichtbar zu machen. So wurde das Interesse der Serologen immer wieder auf Ergänzungs- und Ersatzmethoden der Wassermann-Reaktion hingelenkt.

Die Merkmale einer brauchbaren Reaktion sind: Große Empfindlichkeit und Genauigkeit, Einfachheit in der Ausführung und Unabhängigkeit von Schwankungen. Die Hauptsache bei der Ausarbeitung einer Reaktion, die diese Forderungen erfüllt, besteht im Aufsuchen einer geeigneten Technik.

In dieser Richtung liegen auch die Arbeiten des Amerikaners Hinton, der im Jahre 1927 eine neue Serumreaktion für den Nachweis der Syphilis veröffentlichte. Es handelt sich hierbei um eine Glyzerin-Cholesterin-Flockungsreaktion, deren Wesen wie das aller Flockungsreaktionen nach Ansicht von Sachs eine Globulinalteration ist, die aus dem Zusammenwirken von Organextrakt und Luesserum resultiert und sich bei geeigneter Versuchsanordnung in sichtbarer Flockung äußert. Als Ursache der positiven Reaktion sieht also Sachs nicht lediglich eine erhöhte Globulinlabilität an, wie sie sich bei Schwangeren, Tumorträgern und chronischen Infektionskrankheiten, wie Tuberkulösen und auch Luikern findet, die scharf von der für Lues charakteristischen Blutveränderung zu trennen sind. Die bei dem serologischen Syphilisnachweis in Erscheinung tretende Globulinalteration im Sinne einer Dispersitätsvergröberung

sei erst sekundär durch das Zusammenwirken von Organextrakt und Luesserum bedingt. Das wesentliche beim Luesserum liege demnach darin, daß es imstande ist, mit dem Organextrakt derart in Reaktion zu treten, daß ein globulinfällender Einfluß entsteht.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Ueberprüfung der Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit der Hinton-Reaktion, speziell mit der Angabe H i n t o n s , bei negativem Blutserum eine Neurolues ausschließen zu können. Darüber hinaus stellt sie den Versuch dar, durch weitere Modifikation die Hintonsche Flockungsreaktion so zu gestalten, daß sie als brauchbare Ergänzungsreaktion im Laboratorium angewandt werden kann.

Das Wesen der Hinton-Reaktion liegt darin, daß durch syphilitische Sera in einer Suspension von Cholesterin in glyzerinhaltiger, hypertonischer Kochsalzlösung, die mit einer Spur alkohollöslichen und ätherunlöslichen Rinderherzextraktes versetzt wurde, eine Agglutination herbeigeführt wird. Die Hinton-Reaktion in ihrer letzten Modifikation, wie ich sie im Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten vorfand (Nr. 49, 1935), wurde in folgender Weise angestellt:

100 g getrockneten Rinderherzens werden mittels 400 ccm Aether 5mal extrahiert. Nachher wird der Rest getrocknet, gewogen und drei Tage mit 5 ccm 95%igem Alkohol pro 1 g des Trockenrestes extrahiert. Dem Filtrat werden 0,4 ccm Cholesterin pro 100 ccm Extrakt zugefügt. In die eine Hälfte eines durch eine Bodenerhöhung geteilten Erlenmeyerschen Kölbchens wird ein Teil des Cholesterinextraktes, in die andere Hälfte 0,8 ccm einer 5%igen Kochsalzlösung pipettiert. Beide Hälften werden rasch gemischt und dann 5 Minuten stehen gelassen, nachdem man 13,2 Teile einer 5%igen Kochsalzlösung zugesetzt hat. Nach Ablauf der 5 Minuten werden 15 Teile einer 50%igen Glyzerinlösung hinzugefügt.

Zur Anstellung der Reaktion werden 0,5 ccm inaktivierten Serums in einem schmalen Reagenzglas mit 0,5 ccm des oben erwähnten Indikators gemischt, gründlich durchgeschüttelt und 16 Stunden in ein Wasserbad von 37° C gestellt. Bei positivem Ausfall klärt sich die Mischung, während sich gleichzeitig in der Höhe des Flüssigkeitsspiegels oder ein wenig oberhalb ein Ring von Flöckchen oder Körnchen bildet. Bei negativem Ausfall bleibt die Mischung unverändert.

Mit dieser Original-Hinton-Methode wurden unter genauester Beachtung der Technik an Hand eines größeren Materials der Kölner Universitätshautklinik Vorversuche angestellt. Als Kontrollversuche liefen parallel die Reaktionen von Wassermann, Kahn und Meinicke, so daß weitgehende Vergleichsmöglichkeiten bestanden. Dabei zeigt sich, daß die Ergebnisse mit dem Hinton-Test den Parallelreaktionen bei weitem nachstanden. Sera, die mit allen Parallelreaktionen ein stark positives Ergebnis zeigten, ergaben bei Anwendung des Hinton-Test nur eine schwache Reaktion, und Sera, die mit den Parallelreaktionen ein schwach positives Resultat zeigten, waren bei Anwendung der Hinton-Reaktion völlig negativ. Zudem machte es große Schwierigkeiten, die Resultate eindeutig abzulesen. Tafel I gibt die Ergebnisse der Hinton-, Wassermann-, Kahn- und Meinicke-Reaktion bei denselben Serumproben von 100 Personen wieder.

Auf Grund dieser völlig unbefriedigenden Ergebnisse sah ich mich gezwungen — angeregt durch eine Arbeit der Amerikaner David L. Belding und Julia G. Arrowood über: „Die quantitative Hinton-Reaktion" — Hintons Originaltechnik weiter zu modifizieren, im besonderen aber hinsichtlich des Cholesteringehaltes, der Kochsalzkonzentration und der Inkubationszeit Abwandlungen vorzunehmen. Nach umfangreichen Vorversuchen, die alle dem Zweck dienten, die bestmöglichste Technik der Ausführung und die Standardisierung des Antigens zu finden, kam ich zu einer Modifikation, die sehr zufriedenstellende Ergebnisse zeigte. Mein Vorgehen sei in Folgendem wiedergegeben.

Herstellung des Extraktes.

Ein lebendfrisches Rinderherz wird von Epi- und Endokard, Gefäßen, Trabekeln und Sehnenfasern gesäubert und von gröberen Fetteinlagerungen befreit. Das übrigbleibende Myokard wird durch eine Fleischmühle gedreht und die so zerkleinerte Muskelmasse auf einer Glasplatte möglichst dünn ausgebreitet. In einem durch Kohlenfadenlampen geheizten und auf 45—50° C erhitzten Brutraum trocknet das zerkleinerte Rinderherz in 48 Stunden. Die Trockensubstanz wird abermals durch eine Fleischmühle gedreht und anschließend mit einer Mokkamühle zu einem feinstaubigen Pulver zermahlen und gewogen. 100 g getrockneten Rinderherzens werden nun in Abständen von 24 Stunden eine Woche hindurch mittels 400 ccm Aether

extrahiert, wobei streng darauf zu achten ist, daß der Extrakt mehrmals täglich gut durchgeschüttelt wird. Der Extrakt wird filtriert und der Rückstand getrocknet. Dieser Prozeß des Extrahierens wiederholt sich so oft, bis der Rückstand fettfrei erscheint und das Filtrat wasserklar abläuft. Auf 1 g Rückstand kommen alsdann 5 ccm 95%iger Alkohol. Diese Mischung wird gut durchgeschüttelt und im dunklen Brutschrank bei 37° C aufbewahrt.

Soweit stimmt mein Vorgehen mit der Hintonschen Technik überein. Ich habe nun nicht, wie bei der Durchführung des Original-Hinton-Testes dem Originalextrakt gleich auf einmal den Cholesterinzusatz zugegeben, sondern habe den Stammextrakt für jeden Tagesversuch neu hergestellt, um die Möglichkeit zu haben, den Indikator in verschiedenster Weise zu modifizieren.

Der Stammextrakt (Stammantigen) wird hergestellt durch Zugabe von 1 Teil Originalextrakt zu einer Mischung von 9 Teilen 0,7%igem Cholesterin in absolutem Alkohol. Die Antigenverdünnung für die täglichen Versuche stellt man sich so her, daß man zu 1 Teil Stammantigen 2 Teile einer 7%igen Kochsalzlösung unter dauernden Umschütteln tropfenweise hinzugibt. Diese Mischung läßt man 10 Minuten reifen. Eine kürzere Ruhezeit würde den Indikator weniger empfindlich machen. Dann werden unter gründlichem Umschütteln 13,2 Teile einer 7%igen Kochsalzlösung zugegeben und zum Schluß eine 50%ige Glyzerinlösung zu 15 Teilen. Dieses so hergestellte, verdünnte Extraktgemisch kann man bis zu 30 Minuten lang stehen lassen, bevor man es in Gläser gibt. Damit das Gemisch gut ausfällt und die Reaktion ungestört verläuft, empfiehlt es sich, die Dosen der verschiedenen Lösungen um das 5fache zu vermehren. Jedem Reagenzglas, das man vorher mit 0,5 ccm inaktiviertem Patientenserum beschickt hat, wird 0,5 ccm des verdünnten Extraktgemisches hinzugegeben. Die Gläser werden dann 16—18 Stunden in ein Wasserbad von 37° C gesetzt.

Versuche, die mit diesem Extraktgemisch ausgeführt wurden, waren, verglichen mit den Parallelreaktionen noch wenig zufriedenstellend. Hier und da kam es vor, daß Sera, die mit der Wassermann-, Kahn- und Meinicke-Reaktion eindeutig positive Ergebnisse zeigten, völlig negativ ausfielen (sog. Versager). Es mußte daher versucht werden, das Stammantigen zu verstärken und empfindlicher zu machen.

Modifikation der Hinton-Reaktion.

Mein erstes Ziel bei dem Versuch, die Hinton-Reaktion zu verbessern, bestand darin, eine Verminderung der zu untersuchenden Serummenge und dadurch eine verstärkte Empfindlichkeit zu erreichen. Dadurch war auch die Möglichkeit gegeben, auch in Fällen, in denen hinreichende Blutmengen nicht zur Verfügung stehen, die serologische Untersuchung durchführen zu können. Man arbeitet mit dem Blutserum des zu untersuchenden Patienten, nachdem man es vorher 20 Minuten bei 55° C inaktiviert hat. Die Reaktion fällt auch bei unerhitztem Serum positiv aus. Da es aber in Verbindung mit der Wassermann-Reaktion als Parallelreaktion gebraucht wird, ist es bequemer, inaktiviertes Serum zu benutzen.

5 Reagenzgläser (100 × 13 mm) werden mit 0,05; 0,1; 0,2; 0,3 und 0,5 ccm inaktiviertem Patientenserums gefällt und mit Locke-Lösung (0,9% NaCl; 0,01% KCl; 0,02½ $CaCl_2$; 0,01% $NaHCO_3$; 0,1% Glukose und Sauerstoff), auf 0,5 ccm aufgefüllt, um den Vorteil einer Normierung des Prozesses zu haben. Sodann setzt man 0,5 ccm des verdünnten Extraktgemisches hinzu, so daß sich in jedem Reagenzglas ein Endvolumen von 1 ccm ergibt.

Patienten-Serum	0,05	0,1	0,2	0,3	0,5
Locke-Lösung	0,45	0,4	0,3	0,2	—
Extraktgemisch	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Dabei zeigte sich, daß bei geometrisch fortschreitender Verminderung der Serummengen von 0,5—0,05 ccm die Reaktion sich verschlechterte. Außer bei ganz positiven Sera zeigte die Reaktion bei den kleineren Serummengen keine positiven Ergebnisse mehr an, so daß sich die starke Verdünnung des Serums nicht rechtfertigen ließ. Die besten Reaktionen fanden sich bei unverdünntem Serum. Die Verwendung von halben Serummengen und halben Extraktgemischdosen, so daß sich ein Gesamtvolumen von 0,5 ccm ergibt, empfiehlt sich in den Fällen, bei denen mit Serum gespart werden muß. Die Ergebnisse der auf diese Weise durchgeführten Versuche sind aus Tafel II ersichtlich. Sie zeigt die Ueberlegenheit des unverdünnten Patientenserums bei der Hinton-Reaktion im Vergleich mit den Parallelreaktionen von Wassermann, Kahn und Meinicke bei 60 Fällen.

Wesentlich für die Flockenbildung ist der Cholesterinzusatz zu dem alkoholischen Stammextrakt. Infolge seiner dispersitätsherab-

setzenden Wirkung steigert er die Empfindlichkeit der Reaktion. Zur Herstellung seines Stammextraktes empfiehlt Hinton die Zugabe von 0,4 Cholesterin pro 100 ccm Extrakt. Nachdem der Originalextrakt mit 7% Kochsalzlösung verdünnt worden war, wurden Versuche mit den verschiedenen Konzentrationen des Cholesterins angestellt: 1,0%; 0,7%; 0,5% und 0,3%. Bei der 0,3% Lösung war die Sedimentsablagerung ungenügend und die 1,0%ige gab eine zu starke Ausflockung. Die besten Ergebnisse wurden mit dem 0,7% Cholesterinzusatz erzielt. Das Cholesterin wird unter Schütteln im erwärmten Extrakt gelöst.

Das Verhältnis des Rinderherzextraktes zu dem 0,7% Cholesterin wurde wie folgt geprüft: (1.) 1 Teil Extrakt zu 2 Teilen 0,7% Cholesterins; (2.) 1 : 5; (3.) 1 : 10; (4.) 1,5 : 2; (5.) 1,5 : 5; (6.) 1,5 : 8; (7.) 1,5 : 10. Die 1 : 2 und 1 : 5 Lösungen ergaben unbefriedigende Resultate. Die 1,5 : 5 Lösung gab eine leichte Ausflockung mit kleinen Partikeln, die ein genaues Ablesen erschwerten. Die 1,5 : 8 Lösung ergab die stärkste Ausflockung und den klarsten Befund. Sie wurde als die geeignetste für die modifizierte Hinton-Reaktion gewählt.

Von größter Bedeutung für den Ausfall einer guten Reaktion ist der Salzgehalt des Mediums. Schon W. Georgi weist darauf hin, daß mit steigendem Salzgehalt sich die Empfindlichkeit der Flockungsreaktionen erhöhen läßt. Man muß sich jedoch davor hüten, die Empfindlichkeit so zu steigern, daß man in das Gebiet unspezifischer Flockungen gerät. Bei der Brutschrankmethode ist, wie Sachs feststellte, die Kochsalzsteigerung gefahrloser hinsichtlich des Zustandekommens falscher Ausschläge und führt zu einer Verstärkung der Reaktion im spezifischen Sinne. Hinton empfiehlt die Zugabe von 3- und 5%iger Kochsalzlösungen zur Verdünnung des Stammextraktes. Bei den Versuchen zur Bestimmung der günstigsten Kochsalzkonzentration wurden Versuche angestellt mit 2 bis 10%iger Kochsalzlösung. Die schlechtesten Resulate ergaben sich bei 2—5%iger NaCl-Lösung, dann folgte die 6—8%ige und die besten Resultate gab es bei 10%iger Lösung. Sie lieferte homogenere und haltbarere, nicht so leicht zur Eigenflockung neigende Extraktsuspensionen. Auch die Schlierenbildung trat dann seltener auf. Das Ablesen bei höherer Konzentration war sehr ungenau.

Auch das Mengenverhältnis zwischen Stammextrakt und Kochsalzlösung ist für das Zustandekommen einer einwandfreien Reak-

tion von größter Wichtigkeit. Mit Abnahme der Dispersität wird die Wirksamkeit der Extraktverdünnung gesteigert (Sachs und Rondoni). Man hat es in der Hand, durch langsameres oder schnelleres (fraktioniertes) Zugeben von Kochsalzlösung zum Extrakt, sich die Verdünnungen in beliebiger Dichte herzustellen. Der beste Verdünnungsgrad ist an der Grenze zwischen kolloidalem und grobdispersem Zustand gelegen, so daß sich die Extraktkolloide in labilem, leicht regulierbarem Gleichgewicht befinden. Eine brauchbare Extraktemulsion erhält man, wenn man zum Stammextrakt unter leichtem Umschwenken des Mischkölbchens gleiche Teile Kochsalzlösung und Stammextrakt tropfenweise hinzugibt. Eine richtige Extraktemulsion ist von homogenem, milchigem Aussehen ohne makroskopisch sichtbare Flockenbildung.

Nachdem der Stammextrakt (Herzextrakt + Cholesterin) mit gleichen Teilen 10%iger Kochsalzlösung versetzt ist und 10 Minuten lang gereift hat, empfiehlt Hinton die getrennte Zugabe von 13,2 Teilen NaCl-Lösung und 15 Teilen einer 50%igen Glyzerinlösung. Versuche, die mit solchem Mengenverhältnis angestellt wurden, brachten wenig günstige Erfolge. Empirisch ließ sich feststellen, daß sich die besten Resultate ergaben, wenn man die Stammextrakt-Kochsalz-Emulsion (bestehend aus 1 Teil Cholesterinextrakt und 1 Teil 10%iger Kochsalzlösung) mit 10 Teilen 10%iger NaCl-Lösung sowie 10 Teilen 50%iger Glyzerinlösung, aufgelöst in absolutem Alkohol, versetzt. Kochsalz- und Glyzerinlösung werden untereinander vermischt und *auf einmal* hinzugegeben.

Da die Ergebnisse bei Anwendung der Inkubationszeit, wie sie die Original-Hinton-Methode vorschreibt, nicht 100%ig erfolgreich waren, habe ich auch die Reifezeit abzuändern versucht. In Zeitabständen von 5 Stunden wurden während eines Zeitraums von 24 Stunden Beobachtungen angestellt an 3 Versuchsreihen: bei 30 und 37° C im Wasserbad und bei 37° C im Brutschrank. Die Resultate ergaben, daß die beiden Veränderlichen der Inkubation, Temperatur und Zeit sehr enge Beziehungen zueinander haben.

Im allgemeinen trat der Nachweis kleinster Flockenbildung nicht vor Ablauf von 15 Stunden ein. Nach 18 Stunden trat bei Reaktionen, die im Brutschrank bei 37° C angestellt wurden, ein leichtes Anwachsen in der Stärke der Reaktion auf, und nach 20 Stunden wurde die stärkste Agglutination festgestellt. Eine Vermehrung des positiven Ergebnisses jenseits der 20-Stundengrenze war nicht fest-

stellbar. Nach 15stündiger Inkubationszeit waren die Reaktionen, die bei 30 und 37° C im Wasserbad angestellt wurden, sehr schwach. Versuche bei 18stündiger Inkubationszeit im Wasserbad bei 37° C zeigten mäßige Resultate. Reaktionen, die über 20 Stunden im Wasserbad verweilten, zeigten ein Nachlassen in der Stärke der Flockung.

Sind die Indikatoren hinreichend sorgfältig bereitet, so erhält man mit dem Serum von Syphilitikern eine Zusammenballung, ganz charakteristische Konglomerate von weißer bis weißlich-gelber Farbe. Die Resultate werden mit unbewaffnetem Auge abgelesen. Das Ablesen der Ergebnisse beruht auf der relativen Durchsichtigkeit der Reagenzgläser und auf der Flockenbildung. Die Ablesung erfolgt am besten gegen einen dunklen Hintergrund. Bei stark positiver Reaktion klärt sich das Serum. In der klaren Flüssigkeit schwimmt ein einziges dickes Klümpchen; (+ st.). Bei positiver Reaktion ist das Serum stark aufgehellt; mehrere kleine Klümpchen schwimmen darin (+). Bei schwach positiver Reaktion ist das Serum diffus getrübt. Es schwimmen in ihm viele kleine Körnchen (+ schw.). Bei zweifelhafter Reaktion klärt sich die Flüssigkeit nicht. Man erkennt in ihr viele staubfeine Flöckchen. Die Reaktion ist negativ, wenn die Flüssigkeit unverändert bleibt. Mitunter beobachtet man eine mehr oder minder starke Schlierenbildung, die nach leichtem Schütteln verschwindet. Alle diese Reaktionen sind als negativ zu bezeichnen, ebenso eine leichte Schaumbildung, die in Ringform am Reagenzglas haftet und nach Schütteln keine Flockung hinterläßt. Man hüte sich davor, die Gläser bei der Herausnahme aus dem Brutschrank zu stark zu erschüttern, da hierbei die Flocken sehr leicht zerfallen und das Ablesen der Resultate dadurch nicht nur erheblich erschwert wird, sondern auch ungenau werden kann.

Zusammenfassung der Modifikation der Hinton-Reaktion.

Man nimmt 1,5 ccm Originalextrakt + 8 ccm 0,7%ige Cholesterinlösung (gelöst in absolutem Alkohol) = Stammextrakt.

Diesen Stammextrakt stellt man sich entsprechend dem Verbrauch im selben Verhälnis in größerer Menge her.

Zu 5 ccm Stammextrakt gibt man tropfenweise 5 ccm einer 10%igen Kochsalzlösung hinzu = Stammextrakt-Kochsalz-Emulsion. Letztere läßt man 10 Minuten lang reifen.

Nach der Reifezeit schüttet man zu dieser Stammextrakt-Kochsalz-Emulsion 100,0 ccm gleiche Teile 10%iger Kochsalzlösung und 50%iger Glyzerinlösung (in aqua dest. gelöst) auf einmal hinzu. Von diesem Extraktgemisch setzt man 0,5 ccm zu 0,5 ccm inaktiviertem Patientenserum zu.

Die Gläser werden mit der Hand gründlich geschüttelt, um eine Beschleunigung des Flockungsvorganges zu erreichen, und bei 37° C für 20 Stunden in den Brutschrank gesetzt.

Für Liquoruntersuchungen gelten die gleichen Mengen: 0,5 ccm Liquor + 0,5 ccm Extraktgemisch.

Mit der so modifizierten Hinton-Reaktion habe ich nunmehr, um zu einem umfassenden Urteil zu gelangen, das serologische Material der Hautklinik Köln einer Durchsicht unterzogen und ganz willkürlich über 3489 Blutproben herausgegriffen, die gemeinsam nach Hinton, Wassermann, Kahn und Meinicke untersucht worden sind. Die Sera stammten durchweg von Patienten der Hautklinik, also von Haut- und Geschlechtskrankheiten aller Art und von Patienten der Beratungsstelle, die zum Teil eine mehr oder weniger gut behandelte ältere Lues aufwiesen. Das restliche Material lieferte die Gesundheitsbehörde und die Betriebsuntersuchungen.

Allgemein ist über die Versuchsausführung folgendes zu sagen: Täglich wurden zu gleicher Zeit von ungefähr 100 Patienten Blutproben gesammelt. Die Sera wurden gleich abgetrennt. Zunächst wurde die Serummenge, die für die Meinicke-Reaktion benötigt wurde, in die Gläser pipettiert. Dieses Vorgehen erwies sich als notwendig, da für diesen Test unerhitztes Serum benötigt wird. Das restliche Serum wurde durch 20 Minuten langes Erhitzen bei 56° C inaktiviert. Alle Reaktionen wurden darauf für den gleichen Tag angesetzt. Diese Arbeiten wurden ohne Unterbrechung fortgesetzt, bis alle Proben untersucht waren. Daher war der Zustand der Empfindlichkeit der Sera in jeder einzelnen Gruppe voraussichtlich von derselben Beschaffenheit im Zeitpunkt der Untersuchung und somit die mögliche Veränderung durch Lagerung und Transport ausgeschaltet.

Von gemeinsam nach Hinton, Wassermann, Kahn und Meinicke geprüften Seren reagierten übereinstimmend positiv oder negativ nach allen 4 Methoden 3296 Seren. Different verhielten sich 193 = (5,53%) Sera, so daß sich eine Uebereinstimmung der Reaktionen in 94,47% ergibt. Ich kann es mir wohl ersparen, auf Einzelheiten

einzugehen, bemerkenswert ist jedenfalls der weitgehende Parallelismus dieser 4 Reaktionen in einem solch hohen Hundertsatz. Eine strenge Gesetzmäßigkeit im Ausfall der einzelnen Reaktionen ist nicht zu erkennen. Im Primärstadium der Lues überwiegen fast stets die anderen Reaktionen, wie ich an zahlreichen Fällen von Primäraffekten immer wieder feststellen konnte. Eine Ueberlegenheit der Hinton-Reaktion trat in unserem Material bei behandelten Luesfällen und älterer Lues latens in Erscheinung. Versager mit der Hinton- Reaktion bei klinisch sicherer Lues beobachtete ich in 6 Fällen. Bei ihnen handelte es sich bemerkenswerterweise um eine Lues im Primärstadium.

Die gesamten Resultate, die man nach Ausführung der Hinton-Reaktion und der Parallelreaktionen in den einzelnen Stadien der Syphilis bei den gleichen Blutproben von 1266 Patienten erhielt, sind in Tafel III und IV zusammengestellt. Der Stärkegrad der einzelnen Reaktionen bei denselben Serumproben von 1266 Patienten wird in Tafel V veranschaulicht.

Da es mir nicht unwichtig erschien, einmal die Empfindlichkeit der Hinton-Reaktion im Vergleich zu den Parallelreaktionen bei behandelter und unbehandelter Syphilis festzustellen, habe ich in Tafel VI eine Zusammenstellung der Ergebnsise der einzelnen Reaktionen vorgenommen.

Bei einer Durchsicht der Tafel VI ergibt sich, daß die Reaktionen in 184 Fällen (68,91%) vollkommen übereinstimmen. Hiervon waren 133 Fälle (49,81%) negativ. Die Mehrzahl der Seren (113) stammten von Patienten, die keine anamnestischen oder klinischen Zeichen einer Syphilis hatten. In 51 Fällen (19,10%) waren die Reaktionen übereinstimmend positiv. Bei den übrigen 83 Blutproben zeigten die Reaktionen nur eine teilweise Uebereinstimmung. In 62 Fällen (23,22%) waren die Reaktionen bei einigen Tests zweifelhaft, bei anderen positiv oder negativ und bei den restlichen 21 Fällen waren die Reaktionen bei einem oder mehreren Tests negativ und bei anderen positiv oder gar stark positiv. Neben dem Fehlen der vollständigen Uebereinstimmung der 4 Reaktionen muß noch das gelegentliche Auftreten einer zweifelhaften Reaktion der einen oder anderen Methode bei der Untersuchung der Sera nicht-syphilitischer Personen erwähnt werden. Nur die Meinicke-Reaktion ergab bei keiner dieser Untersuchungen ein positives Ergebnis. Die Anzahl von unspezifisch zweifelhaften Resultaten, die man bei der Hinton-Reak-

tion während des ersten Teils der Arbeit beobachtete, stellten sich bei fortschreitender Erfahrung als negativ heraus. Staubfeine Ausflockung und stärkere Schlierenbildung, die man zunächst als zweifelhafte Reaktion angesehen hatte, mußte man bei reicherer Erfahrung als negativ bezeichnen. Ich glaube daher, daß man bei einer größeren Anzahl von Versuchen und bei reicherer Erfahrung mit der modifizierten Hinton-Technik eine bedeutend kleinere Anzahl von Fehlreaktionen erzielen würde, wahrscheinlich genau so wenig oder genau so viel wie mit den anderen Reaktionen.

Von Interesse dürfte es sein, einmal festzustellen, in wieviel Prozent der Fälle die Hinton-Reaktion den Parallelreaktionen unterlegen ist.

In 83 Fällen, wo eine der 3 gebräuchlichen Parallelreaktionen positiv ausfiel, war die Hinton-Reaktion 43mal positiv.

In 125 Fällen, wo 2 der 3 angewandten Reaktionen ein positives Ergebnis zeigten, wies die Hinton-Reaktion 95mal ein positives Resultat auf.

In 624 Fällen, wo alle drei Parallelreaktionen positiv waren, stimmte die Hinton-Reaktion hiermit 603mal überein.

Auf 727 positive Wassermann-Reaktionen entfielen 690 = (94,91%) positive Hinton-Reaktionen.

Auf 792 positive Kahn-Reaktionen entfielen 747 = (94,32%) positive Hinton-Reaktionen.

Auf 755 positive Meinicke-Reaktionen entfielen 727 = (96,29%) positive Hinton-Reaktionen.

Unter dem Material fanden sich eine Anzahl von Seren von Patienten mit Ulcus molle, Tuberkulose, Lupus vulgaris, Psoriasis, Trichophytia profunda, Sycosis simplex, Furunkulose, Pyodermia vegetans, Tumoren und Gonorrhoe (mit Malariakur behandelt), an denen die Spezifität der Hinton-Reaktion geprüft wurde. Bei keinem dieser Sera ergab der Hinton-Test unspezifische Resultate im Gegensatz zur Wassermann-Reaktion, wo einmal bei einer Tuberkulose und mehrere Male bei einer Gonorrhoe die Reaktion positive Schwankungen zeigte.

Wie verhält es sich nun mit der Brauchbarkeit der modifizierten Hinton-Reaktion für die Laboratoriumspraxis? — Ich beschränke mich darauf, auf Grund meiner Beobachtungen in einem allgemeinen Ueberblick ein zusammenfassendes Bild von der Güte und den Mängeln dieser Reaktion zu geben.

Die modifizierte Hinton-Reaktion ist für die Laboratoriumspraxis bei geschulten serologischen Kräften gut geeignet. Die Technik ist wenig zeitraubend und imponiert durch ihre Einfachheit. Hinreichend spezifisch ist sie auch. Im Frühstadium der Syphilis ist sie allerdings weniger empfindlich als die Parallelreaktionen. Die größte Reaktionsbreite tritt bei älterer Lues latens und im allgemeinen bei behandelter Syphlis in Erscheinung. Vermutlich bleibt sie in späteren Stadien noch positiv, wenn die Wassermann-Reaktion bereits negativ geworden ist. In der Hauptsache wäre dann die Hinton-Reaktion in der Latenzperiode der Lues neben der WaR anzustellen. Ein schwankendes Verhalten des Extraktgemisches konnte ich nicht feststellen. Das benötigte Stammgemisch kann leicht in jedem Laboratorium hergestellt werden und nach einer Prüfung in Vorversuchen kann es für den regulären Gebrauch verwandt werden. Falsche positive Resultate bei klinischen Zeichen einer Syphilis sind höchst selten.

Es gibt nun aber eine Reihe von Faktoren, welche die Brauchbarkeit der Hinton-Reaktion in etwas einschränken. Das unvermeidliche Erscheinen von einigen wenigen Partikeln einer Trübung in der wasserklaren Lösung macht beim Ablesen der Resultate einige Schwierigkeiten. Es ist nicht leicht und erfordert viel Uebung, zweifelhafte Reaktionen von schwach positiven zu unterscheiden. Ferner muß die Inkubationstemperatur sorgfältig überwacht werden. Es kann vorkommen, daß bei einem Ansteigen der Temperatur über 37° C die Flocken von agglutiniertem Cholesterin, die bei positiver Reaktion in der Flüssigkeit auftreten, wieder aufgelöst werden. Weiterhin können Flocken auf Grund einer leichten Erschütterung, wie sie z. B. beim Abheben der Reagenzgläser vom Gestell zum Zweck der Untersuchung vorkommen, sehr leicht auseinanderbrechen. Um widersprechende Resultate zu vermeiden, empfiehlt es sich, Gläser von gleichem erprobten Durchmesser zu benutzen (13 mm).

Wägt man die Vor- und Nachteile der modifizierten Hinton-Reaktion gegeneinander ab, so kommt man zu dem Schluß, daß mit dieser Reaktion eine Methode zur Verfügung steht, die durch ihre Einfachheit der Ausführung und durch Zeitersparnis imponiert. Als Ersatz der WaR oder einer der üblichen Flockungsreaktionen kommt sie nicht in Betracht, da sie in Lues I-Fällen zu schwach reagiert. Ebenso wenig ist sie geeignet, für die Sprechstunde des praktischen Arztes Verwendung zu finden, da sie vielleicht in noch höherem Maße

als die WaR serologisch geschulte Kräfte verlangt. Bei Lues I ist sie allen Parallelreaktionen unterlegen. Bei Lues II ergab die WaR eine bessere Uebereinstimmung mit dem klinischen Bild. Zusammenfassend kann man sagen: Die modifizierte Hinton-Reaktion besitzt gegenüber der WaR eine größere Reaktionsbreite in den späten Luesstadien, bei Frühlues jedoch eine geringere Empfindlichkeit neben einer hohen Spezifität. Auf Grund meiner Erfahrung glaube ich doch annehmen zu können, daß die Hinton-Reaktion einen gewissen Wert als Ergänzungsreaktion hat.

Diese Modifikation ist keine Berichtigung, wohl aber eine Verbesserung bezw. eine Vereinfachung der Original-Hinton-Reaktion.

Modifizierte Hinton-Reaktion im Liquor.

Mit der modifizierten Hinton-Reaktion wurden auch Versuche im Liquor angestellt. Dabei stellte es sich heraus, daß es wenig Wert hat, mit kleineren Liquormengen, d. h. unter 0,5 ccm zu arbeiten. Mäßige Resultate erzielte man bei Verwendung von 0,5 ccm Liquor und 0,5 ccm Stammgemisch. Bei Verwendung von doppelter Liquormenge (analog der Wassermann- und Meinicke-Reaktion) ließ sich die Reaktion nicht steigern. Liquorveränderungen im Primärstadium der Lues, wie sie von Ravaut, Widal und Sicard nachgewiesen sind, ließen sich mit der Hinton-Reaktion nicht beweisen.

Zu 0,5 ccm aktiven Liquors gibt man 0,5 ccm Stammgemisch hinzu. Die Reagenzgläser verweilen 20 Stunden bei 37° C im Brutschrank. Der Aufenthalt bei Zimmertemperatur fördert die Neigung zu uncharakteristischer Flockenbildung. Die Ablesung erfolgt mit unbewaffnetem Auge. Negative Liquores bleiben ohne Ausflockung, positive zeigen eine mehr oder weniger starke Flockenbildung.

Zur Liquoruntersuchung hat sich die Hinton-Reaktion nicht in dem Maße bewährt wie bei der Untersuchung des Blutserums. Wenn sich diese Flockenreaktion auch im Liquor charakteristisch verhält, so erreicht sie doch nicht die Empfindlickkeit der Wassermann-Reaktion bezw. der Meinicke-Reaktion. Der Grund dafür liegt vielleicht in dem ungenügenden Ausbau der Technik. Es ist möglich, daß bei weiterer Modifikation des Hinton-Testes, bezw. bei anderen Mengenverhältnissen zwischen Liquor und Serum bessere Ergebnisse zu erreichen sind.

Es kann heute wohl als allgemeine Regel gelten, daß eine Syphilis-Behandlung erst dann abgeschlossen ist, wenn die Untersuchung des Liquors cerebrospinalis eine Erkrankung des Zentralnervensystems ausschließen läßt. Man pflegt außerdem in jenen Fällen, in denen sich bei kombinierter Wismut-Salvarsan-Behandlung in der üblichen Kurenfolge 3 Jahre nach Beginn eine Negativität der serologischen Reaktionen noch nicht erzielen ließ, eine Liquoruntersuchung vorzunehmen, um festzustellen, ob die positive Reaktion durch einen Prozeß im Zentralnervensystem unterhalten wird.

Ziel der Liquoruntersuchung ist es in jedem Fall, schon erste Zeichen einer pathologischen Veränderung im Z. N. S. aufzudecken, bevor sich schwere Ausfallserscheinungen von Seiten des Z. N. S. in klinischen Symptomen äußern.

Nachdem Ravaut die Diagnostik der Syphilis im Liquor begründet und Nonne mit seinen Schülern Apelt, Hauptmann, Holzmann u. a. ihr die ersten praktisch und differentialdiagnostisch entscheidenden Methoden gab, ist in einem Zeitraum von drei Jahrzehnten die Entwicklung der Untersuchungsformen eine so große gewesen, daß heute umfangreiche Bücher notwendig sind, um das gesamte Wissen auf diesem Gebiet festzuhalten. Gegenwärtig scheint die Entwicklung zu einem Abschluß gekommen zu sein.

Neuerdings glaubt nun Hinton, daß seine Reaktion geeignet ist, die Liquordiagnostik zu bereichern. Er gibt an, daß bei negativer Reaktion der Blutsera, die mit einem von ihm selbst hergestellten Extrakt untersucht wurden, eine degenerative Veränderung des Zentralnervensystems noch nicht eingetreten sei. Mit den bisher bekannten Methoden war bei negativem Ausfall der Blutuntersuchung eine krankhafte Veränderung des Liquors nicht auszuschließen. So fand z. B. Dattner bei 900 Fällen in 20% der Fälle positiven Liquor bei negativem Blutbefund. Besteht Hintons Ansicht zu Recht, so würde das einen wesentlichen Vorteil und Fortschritt auf dem Gebiet der Diagnostik der Neurolues bedeuten. Es würde sich damit die Lumbal- wie Subokzipitalpunktion in manchen Fällen erübrigen.

Hinton vertritt also den Standpunkt, daß bei einer Reaktion von Syphilitikern in den seltensten Fällen, bei klinisch bereits feststellbaren Symptomen, im Blut der Hinweis auf Neurolues fehlt.

Die Frage, ob eine negative Hinton-Reaktion für den Ausschluß von Neurolues von irgendeinem Wert ist, ist in der letzten Zeit ver-

schiedentlich aufgeworfen worden. Die Ansichten der Autoren, die sich mit der Untersuchung dieser Frage beschäftigt haben, gehen weit auseinander. Hinton selbst berichtet über eine Versuchsreihe von 787 Fällen, von denen 195 eine syphilitische Erkrankung des Zentralnervensystems hatten. Hierbei fand er, daß in allen Fällen, in denen die Wassermann-Reaktion im Liquor positiv war, auch die Hinton-Reaktion im Blut ein positives Ergebnis zeigte. Sein Mitarbeiter Cheever fand bei einem Vergleich des Wertes der Wassermann-, Kahn- und Hinton-Reaktion im Blut, daß bei einer negativen Hinton-Reaktion eine Liquoruntersuchung ebenfalls negativ verlief. Demgegenüber steht die Ansicht von Grund. Er fand bei seinen Untersuchungen 4 Fälle mit negativer Hinton-Reaktion und positiver Reaktion des Liquors und kommt zu der Ansicht, daß die Hinton-Reaktion im Blut ohne Wert weder für die Diagnose, noch für die Behandlung der Neurolues ist. Es wird leider nicht berichtet, aus welcher größeren Anzahl von Fällen diese 4 besonderen Fälle ausgewählt wurden. Es ist interessant, daß einer von diesen Patienten ohne sonstige Symptome war, während die anderen 3 deutliche Symptome einer Erkrankung des Zentralnervensystems aufwiesen. Epstein führt bei einer Untersuchung von 300 unbehandelten neurosyphilitischen Patienten des Boston Psychopathic Hospitals 11 Fälle an, bei denen die Untersuchung des Liquors stark positiv ausfiel, während die Hinton-Reaktion im Blut ein negatives Resultat ergab. Alle diese Patienten zeigten deutlich klinische Symptome. Ebenso zeigten in einer Anzahl von behandelten Fällen 7 Patienten eine negative Hinton-Reaktion, während die Untersuchung des Liquors einen positiven Befund ergab.

Diese sich widersprechenden Meinungen waren mit ein Grund dafür, einmal selbst Hintons Ansicht zu überprüfen.

Untersucht wurden 158 Patienten, bei denen gleichzeitig eine Wassermann-, Kahn-, Meinicke- und Hinton-Reaktion im Blut und eine Untersuchung des Liquors vorgenommen wurde. In allen Fällen wurde die modifizierte Hinton-Reaktion angewandt. Die Untersuchung des Liquors bestand in der Wassermann-, Meinicke- und Hinton-Reaktion, den Eiweißreaktionen von Nonne-Apelt und Weichbrodt, den Kolloidreaktionen Goldsol und Mastix, sowie der Zellzählung. Blut und Liquor wurde zu gleicher Zeit abgenommen.

Es wurden alle Stadien der Erkrankung untersucht. In der Mehrzahl der Fälle aber handelt es sich um Spätsyphiliker bzw. um Patienten mit einer Lues latens.

Zur Untersuchung kamen 158 Fälle. Bei ihnen waren in 36 Fällen = (22,79%) die Resultate bei der Wassermann-Reaktion im Liquor positiv, in 1 Fall = (0,63%) waren sie zweifelhaft und bei den übrigen 121 Fällen = (76,58%) waren sie negativ.

Bei einem Vergleich der Blutreaktionen mit den 37 positiven Fällen der Wassermann-Reaktion im Liquor zeigte die Hinton-Reaktion in 30 Fällen = (81,08%) ein positives, in 7 Fällen ein negatives Ergebnis.

In derselben Untersuchungsreihe war die Wassermann-Reaktion im Blut in 108 Fällen = (68,35%) positiv, in 38 Fällen = (24,05%) negativ und in 12 Fällen = (7,60%) zweifelhaft. Die Hinton- und die Wassermann-Reaktion waren in 108 Fällen = (68,35%) gemeinsam positiv und in 36 Fällen = (22,78%) waren beide Reaktionen gemeinsam negativ. Die Wassermann-Reaktion im Blut war in 14 Fällen positiv, in denen die Hinton-Reaktion negativ war.

Die übrigen Ergebnisse bedürfen kaum einer besonderen Erklärung und sind aus Tafel VII zu ersehen.

Wegen der Wichtigkeit der 8 Fälle, bei denen die Liquoruntersuchung ein positives und die Hinton-Reaktion im Blut ein negatives Ergebnis zeigte, sei hier kurz jeder Fall erwähnt.

Fall 1. M. F. Zeitpunkt der Infektion unbekannt. Patientin unbehandelt.
Blut: WaR +; Kahn —; Hinton —; M.K.R. —.
Liquor: WaR +; Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 66 3; Goldsol 0033320; Mastix 2234320; M.K.R. +; Hinton +.

Fall 2. S. M. Zeitpunkt der Infektion unbekannt. Behandelt mit drei kombinierten Kuren. Jetzige Diagnose: Lues latens.
Blut: WaR —; Kahn —; M.K.R. II. —; Hinton —.
Liquor: Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 3 3; Goldsol 23320; Mastix 33330; M.K.R. +; WaR ±.

Fall 3. D. K. Infektion 1923. Behandelt mit 6 kombinierten Kuren. Jetzige Diagnose: Lues latens.
Blut: WaR +; Kahn —; M.K.R. II. —; Hinton —.
Liquor: Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 81 3; Goldsol 0333330; Mastix 33330; M.K.R. +; WaR +.

Fall 4. G. E. Zeitpunkt der Infektion unbekannt. Patientin mit 6 Kuren behandelt. Jetzige Diagnose: Lues latens.
Blut: WaR ±; Kahn —; M.K.R. —; Hinton —.
Liquor: Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 86 3; Goldsol 233320; Mastix 22222; M.K.R. +; WaR +.

Fall 5. C. F. Infektion 1908. Behandelt mit 3 kombinierten Kuren. Jetzige Diagnose: Lues latens.
Blut: WaR +; Kahn +; M.K.R. II. +; Hinton —.
Liquor: Nonne —; Weichbrodt —; Lymph. —; Goldsol —; Mastix —; M.K.R. +; WaR —.

Fall 6. H. P. Infektion 1924. Patient unbehandelt. Jetzige Diagnose: Tabes dorsalis.
Blut: WaR +; Kahn +; M.K.R. II. +; Hinton —.
Liquor: Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 194/3; Goldsol 222220; Mastix 222220; M.K.R. +; WaR +.

Fall 7. E. M. Infektion unbekannt. Keine Behandlung. Jetzige Diagnose: Lues cerebri.
Blut: WaR +; Kahn +; M.K.R. II. +; Hinton —.
Liquor: Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 283/3; Goldsol 222220; Mastix 222220; M.K.R. +; WaR +.

Fall 8. P. S. Infektion 1918. Behandelt mit 2 Kuren. Jetzige Diagnose: Lues cerebri.
Blut: WaR +; Kahn +; M.K.R. II. ±; Hinton —.
Liquor: Nonne +; Weichbrodt +; Lymph. 300/3; Goldsol 33220; M.K.R. +; WaR +.

Diese hier aufgeführten Fälle zeigen bei negativen Hinton-Reaktionen im Blut eine positive Reaktion des Liquors. Dadurch wird veranschaulicht, daß auch bei Verwendung des Hinton-Test die Liquoruntersuchung keineswegs unterlassen werden darf, wie sein Entdecker angibt, um festzustellen, ob die Infektion fortbesteht.

Von besonderem Interesse dürfte ein Fall sein, wo bei einem syphilitisch infizierten Patienten neben völlig negativen Blutreaktionen außer einer Vermehrung der Lymphozyten auf 99/3 im Liquor weitere pathologisch-anatomische Prozesse vollkommen fehlten. Dieses Symptom der Zellvermehrung ist nach Ansicht namhafter Liquorforscher als Zeichen meningealer Entzündungsprozesse anzusehen. Die Diagnose „normaler Liquor" dürfte hier nicht ganz gerechtfertigt sein. So berichtet Fuchs über einen Fall, wo im Liquor eines Syphilitikers neben einer negativen Wassermann-Reaktion nur eine Zellvermehrung von 94/3 Lymphozyten bestand. Vier Jahre später erfolgte der Tod an einer progressiven Paralyse.

Es ist natürlich verständlich, wenn nach einer Methode gesucht wird, durch welche die Liquorpunktion überflüssig gemacht wird, ohne daß dadurch die Sicherheit der Diagnose beeinträchtigt würde.

Eine solche Reaktion würde ein nicht unwesentlicher Fortschritt auf dem Gebiet der Syphilogie sein.

Eine Durchsicht unserer Versuchsreihe zeigt jedoch, daß ebenso wenig wie bei negativer WaR im Blut eine Negativität der Hinton-Reaktion den Ausschluß einer Neurolues rechtfertigen kann. In drei Fällen, bei denen die WaR im Blut negativ bzw. zweifelhaft war, ergab die Untersuchung des Liquors einen positiven Befund. Positive Reaktion im Liquor bei negativer Hinton-Reaktion im Blut zeigten acht Fälle. Auf Grund dieser Resultate dürfte man m. E. nicht berechtigt sein, anzunehmen, daß die Hinton-Reaktion im Blut wesentlich empfindlicher sei als die WaR. Die Untersuchung lehrt ferner, daß eine positive Hinton-Reaktion kein Beweis dafür ist, daß bei dem betreffenden Patienten eine Syphilis des Zentralnervensystems besteht. Gruppe II der Tabelle VII zeigt, daß eine positive Hinton-Reaktion mit einer negativen WaR im Liquor eine häufige Erscheinung ist. Die Reaktion ist also für die Frage des Vorliegens einer Neurolues ohne Bedeutung.

Schlußbetrachtung.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Hintons Ansicht, daß bei Negativität des Blutserums eine Neurolues ausgeschlossen werden kann, ist nach meiner Untersuchung abzulehnen.

2. Eine positive Hinton-Reaktion im Blut bei negativem Liquorbestand ist keine seltene Erscheinung, so daß man daraus folgern darf, daß eine positive Hinton-Reaktion nicht unbedingt ein Beweis für das Bestehen einer Neurolues zu sein braucht.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Oberarzt Dr. Koch für die Ueberlassung des Themas meinen ergebensten Dank aussprechen.

Tafel I.

Ergebnisse der Hinton-, Wassermann-, Kahn- und Meinicke-Reaktion bei denselben Serumproben von 100 Patienten bei Anwendung der Hinton-Originaltechnik.

Reaktion	Hinton	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II
negativ	63	48	39	42
zweifelhaft	9	6	11	3
positiv-schwach ..	28	3	10	13
positiv	—	12	21	21
positiv-stark	—	31	19	21
Gesamtzahl	100	100	100	100

Tafel II.

Ergebnisse mit verdünntem und unverdünntem Patientenserum bei der Hinton-Reaktion im Vergleich mit den Parallelreaktionen von Wassermann, Kahn und Meinicke bei 60 Fällen.

	Hinton Blutserummenge in ccm							
Reaktion	0,05	0,1	0,2	0,3	0,5	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II
negativ	6	6	6	6	4	14	4	8
zweifelhaft	28	14	4	—	—	4	8	2
positiv-schwach	8	18	8	4	4	2	8	2
positiv	18	22	38	42	44	12	20	12
positiv-stark	—	—	4	8	8	28	20	34
Gesamtzahl	60	60	60	60	60	60	60	60

Tafel III.

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei Lues I.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	62	60	58	14
(+)	59,62%	57,70%	55,77%	13,46%
positiv-schwach	5	9	9	35
(+ schw.)	4,81%	8,65%	8,65%	33,65%
zweifelhaft	9	7	5	17
(±)	8,65%	6,73%	4,81%	16,35%
negativ	28	28	32	38
(—)	26,92%	26,92%	30,77%	36,54%
Zahl der Fälle	104			

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei Lues II.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	42	41	40	21
(+)	84,00%	82,00%	80,00%	42,00%
positiv-schwach	4	3	3	15
(+ schw.)	8,00%	6,00%	6,00%	30,00%
zweifelhaft	—	3	2	8
(±)	—	6,00%	4,00%	16,00%
negativ	4	3	5	6
(—)	8,00%	6,00%	10,00%	12,00%
Zahl der Fälle	50			

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei Lues III.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	38	36	35	34
(+)	92,68%	87,80%	85,36%	82,92%
positiv-schwach	—	2	3	4
(+ schw.)	—	4,88%	7,32%	9,76%
zweifelhaft	2	2	2	2
(±)	4,88%	4,88%	4,88%	4,88%
negativ	1	1	1	1
(—)	2,44%	2,44%	2,44%	2,44%
Zahl der Fälle	41			

Lues congenita.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	19	18	20	15
(+)	61,29%	58,06%	64,52%	48,39%
positiv-schwach	1	1	1	5
(+ schw.)	3,23%	3,23%	3,23%	16,13%
zweifelhaft	3	3	3	3
(±)	9,67%	16,13%	9,67%	9,67%
negativ	8	7	7	8
(—)	25,81%	22,58%	22,58%	25,81%
Zahl der Fälle	31			

Tafel IV.

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei Lues latens.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	397	336	399	377
(+)	39,78%	33,67%	39,98%	37,78%
positiv-schwach	50	103	47	149
(+ schw.)	5,01%	10,32%	4,71%	14,93%
zweifelhaft	48	89	66	65
(±)	4,81%	8,92%	6,61%	6,51%
negativ	503	470	486	407
(—)	50,40%	47,09%	48 70%	40,78%
Zahl der Fälle		998		

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei Tabes dorsalis.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	4	4	4	4
(+)	100%	100%	100%	100%
positiv-schwach	—	—	—	—
(+ schw.)	—	—	—	—
zweifelhaft	—	—	—	—
(+)	—	—	—	—
negativ	—	—	—	—
(—)	—	—	—	—
Zahl der Fälle		4		

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei Lues cerebri.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	30	26	26	22
(+)	96,77%	83,87%	83,87%	70,97%
positiv-schwach	—	1	1	5
(+ schw.)	—	3,23%	3,23%	16 13%
zweifelhaft	—	2	1	2
(±)	—	6,45%	3,23%	6,45%
negativ	1	2	3	2
(—)	3,23%	6,45%	9,67%	6,45%
Zahl der Fälle		31		

Serologische Ergebnisse der vier Reaktionen bei progressivier Paralyse.

Reaktionsergebnis	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II	Hinton
positiv	9	9	9	7
(+)	100%	100%	100%	77,78%
positiv-schwach	—	—	—	2
(+ schw.)	—	—	—	22,22%
zweifelhaft	—	—	—	—
(±)	—	—	—	—
negativ	—	—	—	—
(—)	—	—	—	—
Zahl der Fälle		9		

Tafel V.

Stärkegrad der einzelnen Reaktionen bei denselben Serumproben von 1256 Patienten bei Anwendung des modifizierten Hinton-Testes.

Reaktion	Hinton	Wa.-R.	Kahn	M.K.R. II
positiv-stark	362	479	433	457
positiv	130	120	95	132
positiv-schwach ..	215	60	119	64
zweifelhaft	97	62	108	79
negativ	462	545	511	534
Zahl der Fälle	1266	1266	1266	1266

Tafel VI.

Empfindlichkeit der Hinton-Reaktion im Vergleich zu den Parallelreaktionen bei behandelter und unbehandelter Syphilis bei denselben Serumproben von 267 Patienten.

Klinischer Befund	Vollständige Uebereinstimmung in allen vier Reaktionen		Relative Uebereinstimmung	Keine Uebereinstimmung
	negativ	positiv		
Keine klinischen oder anamnestischen Zeichen einer Syphilis	113	—	—	—
Unbehandelte Syphilis				
a) früh	2	—	—	—
b) spät	—	14	62	21
c) latent	3	11	(23,22%)	(7,87%)
Behandelte Syphilis				
a) spät	2	9	—	—
b) latent	13	17	—	—
....	133 (49,81%)	51 (19,10%)	—	—
	184 (68,91%)		83 (31,09%)	

Gesamtzahl der Untersuchungen: 267.

Relative Uebereinstimmung = negativ (oder positiv) in einem oder in mehreren Tests und zweifelhaft in anderen Tests.

Keine Uebereinstimmung = negativ in einem oder in mehreren Tests und positiv in anderen Tests.

Tafel VII.

158 Fälle von Syphilis.

Hinton-Reaktion im Blut		Wa.-R. im Blut
Gruppe I	positiver Liquor	52 Fälle
positiv	40	49
zweifelhaft	4	3
negativ	8	—
Gruppe II	negativer Liquor	101 Fälle
positiv	56	47
zweifelhaft	3	6
negativ	42	38
Gruppe III	zweifelhafter Liquor	5 Fälle
positiv	4	2
zweifelhaft	1	3
negativ	—	—

Tafel VIII.

Hinton-Reaktion im Blut im Vergleich mit den Parallelreaktionen im Blut und im Liquor bei gleichen Lumbalpunktaten bzw. Seren an Hand von 158 Fällen.

Resultate	Liquorreaktionen							
	Nonne	Weichbrodt	Lymphoz.	Goldsol	Mastix	M.K.R.	Wa.-R.	Hinton
positiv	42	38	41	41	41	50	63	—
zweifelhaft	—	—	—	—	—	—	1	—
negativ	116	120	117	117	117	108	121	—

Resultate	Blutreaktionen			
	Wa.-R.	Kahn	M.K.R.II	Hinton
positiv	108	106	102	100
zweifelhaft	12	10	14	8
negativ	38	42	42	50

Schrifttum.

1. Belding, D. L. Arrowood: American Journal of Syphilis. Bd. 17, 1933, S. 228—237.
2. Burdon (u. a.): Vergleiche der verschiedenen Sero-Reaktionen. American Journal of Syphilis. Bd. 17, 1933, S. 110—126.
3. Berk und Hinton: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 49, 1935.
4. Harold: Hinton-Reaktion in Fällen von Neurosyphilis. From the Medical Service of the Peter Bent Brigham Hospital.
5. Hinton: Hinton-Reaktion und Lumbalpunktion bei Syphilis I und II. Archiver of Syphilis. Bd. 30, 1934, S. 813—820.
6. — Hinton-Test. Journal of Labor. and clinical Medicine. Bd. 18, 1932, S. 198—205.
7. L'Hérison. C. G. Stuart: Der Wert einer negativen Hinton-Reaktion zur Ausschließung einer Neurolues. Presse médicale. Bd. 41, 1933, S. 537—539.
8. Polony: Die Okzipitalgpunktion in den Händen der Dermatologen. Dermatologische Wochenschrift Nr. 31, 1938.

Lebenslauf.

Ich, Alois Fischer, wurde am 11. September 1912 als Sohn des Vermessungsrates Johannes Fischer und seiner Ehefrau Louise geb. König zu Meschede (Westfalen) geboren. Von 1918—1923 besuchte ich die Volksschule und von 1923—1926 die höhere Stadtschule meiner Heimatstadt. Infolge Versetzungen meines Vaters kam ich 1926 auf das humanistische Gymnasium zu Brilon (Westfalen) und 1927 auf das städtische humanistische Gymnasium zu Mayen (Rheinland), wo ich am 8. März 1934 die Reifeprüfung ablegte.

Am 30. Oktober 1934 trat ich als Freiwilliger ins Reichsheer ein, wurde nach einjähriger Dienstzeit als Fahnenjunker vom Sanitätskorps übernommen und nach Berlin zur Militärärztlichen Akademie kommandiert.

Mein ärztliches Studium begann ich im Wintersemester 1935/1936 an der Universität Berlin und legte dortselbst am 24. Oktober 1936 den I. Teil und am 2. Juli 1937 den II. Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Meine klinischen Semester studierte ich an den Universitäten zu München, Köln und Berlin. Mein medizinisches Staatsexamen habe ich am 7. September 1939 begonnen.